

· 2021 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类(第五版)解读 ·

2021 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)整合及分层诊断解读

杨学军 陈宏 李佳博 孙翠云 尹洪芳

【摘要】 中枢神经系统肿瘤整合及分层诊断的提出是基于分子信息在中枢神经系统肿瘤分类中重要性日益增加的需要。2021 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版,简称新版肿瘤分类)在第四版修订版的基础上,为展现全部可用的诊断信息,提出诊断报告需第一层给出整合诊断,然后依次为组织病理学分类、WHO 分级和分子信息。本文针对新版肿瘤分类的整合及分层诊断要求进行解读。

【关键词】 中枢神经系统肿瘤; 指南; 世界卫生组织; 诊断; 病理学,分子; 综述

Integrated and layered diagnoses in the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (fifth edition)

YANG Xue-jun¹, CHEN Hong², LI Jia-bo³, SUN Cui-yun⁴, YIN Hong-fang⁵

¹Department of Neurosurgery, ²Department of Pathology, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Affiliated Hospital of Tsinghua University, Beijing 102218, China

²Department of Pathology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

³Department of Neurosurgery, ⁴Department of Neuropathology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: YANG Xue-jun (Email: ydenny@126.com)

【Abstract】 The integrated and layered diagnoses of central nervous system tumors is based on the growing importance of molecular information in the classification of central nervous system tumors. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (fifth edition) updated the integrated and layered diagnoses methods based on the previous version of the WHO tumors classification (fourth revised version). Layered report feature an integrated diagnosis at the top, followed by layers that display histopathological classification, WHO classification and molecular information. This review mainly focuses on the interpretation of the integrated diagnosis and grading of central nervous system tumors in the new edition tumors classification.

【Key words】 Central nervous system neoplasms; Guidelines; World Health Organization; Diagnosis; Pathology, molecular; Review

Conflicts of interest: none declared

2021 年世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类(第五版,以下简称新版肿瘤分类)的整合及分层诊断方法,秉承 2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版(以下简称第四版修订版)的基本原则。针对中枢神经系统(CNS)肿瘤整合及分

层诊断的讨论始于 2014 年^[1],在国际神经病理学学会的支持下,来自 10 个国家的 27 位神经病理学家在荷兰哈勒姆召开会议,讨论如何在不打乱现有临床处理及临床与流行病学对应关系的前提下,突破完全依赖显微镜的病理诊断模式,将分子诊断指标引入中枢神经系统肿瘤分类,并以国际神经病理学会指南方式建议中枢神经系统肿瘤应分层诊断,整合诊断为第一层、组织病理学分类为第二层、WHO 分级为第三层、分子信息为第四层^[2]。本文先以表 1,2 作为示例,了解新版肿瘤分类中整合及分层诊断的范式,再重点对整合诊断和 WHO 分级相关内

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2021.09.006

作者单位:102218 清华大学附属北京清华长庚医院神经外科(杨学军),病理科(尹洪芳);200040 上海,复旦大学附属华山医院病理科(陈宏);300052 天津医科大学总医院神经外科(李佳博),神经病理科(孙翠云)

通讯作者:杨学军,Email:ydenny@126.com

表 1 室管膜瘤的分层诊断报告范式^[4]Table 1. Layered report example illustrating for ependymoma^[4]

大脑	
整合诊断	幕上室管膜瘤, NOS
组织病理学分类	室管膜瘤
CNS WHO 分级	3 级
分子信息	石蜡组织中提取的核酸质量不满足测序需要, 亦无充足组织行 FISH 检测

NOS, not otherwise specified, 非特指; CNS, central nervous system; 中枢神经系统; FISH, fluorescence in situ hybridization, 荧光原位杂交

表 2 弥漫性低级别胶质瘤的分层诊断报告范式^[4]Table 2. Layered report example illustrating for diffuse low-grade gliomas^[4]

大脑	
整合诊断	弥漫性低级别胶质瘤, MAPK 通路变异型 (暂定分子亚型: 弥漫性低级别胶质瘤, <i>FGFR1</i> 酪氨酸激酶结构域重复型)
组织病理学分类	少突胶质细胞瘤
CNS WHO 分级	未分级
分子信息	<i>FGFR1</i> 酪氨酸激酶结构域重复 (NGS 测序)

MAPK, mitogen-activated protein kinase, 丝裂原激活蛋白激酶; CNS, central nervous system; 中枢神经系统; NGS, next-generation sequencing, 第二代测序技术

容进行解读; 而关于分子诊断指标, 本期专题另有他文进行解读^[3]。表 1 示范 1 例室管膜瘤病例的分层诊断报告^[4], 幕上室管膜瘤之幕上虽为位置信息, 但此处是完整的肿瘤病名的一部分。幕上室管膜瘤的具体发病部位可以是侧脑室或第三脑室, 也可以侵犯脑实质甚至完全发生于脑实质。新版肿瘤分类的病名中包含位置信息的室管膜瘤还有后颅窝室管膜瘤、脊髓室管膜瘤。**幕上室管膜瘤, NOS**之 NOS 是由于此例未完成分子分型所必需的分子检测; 随后的分子信息予以说明, 即石蜡组织中提取的核酸质量不满足测序需要, 亦无充足组织行荧光原位杂交 (FISH) 检测; 根据新版肿瘤分类病种内分级的原则, CNS WHO 分级为 3 级。表 2 示范 1 例弥漫性低级别胶质瘤病例的分层诊断报告^[4], 整合诊断为**弥漫性低级别胶质瘤, MAPK 通路变异型**; 分子信息注明, 经第二代测序技术 (NGS) 发现存在 *FGFR1* 酪氨酸激酶结构域 (TKD) 重复, 故整合诊断中还包括分子亚型诊断**弥漫性低级别胶质瘤, *FGFR1* 酪氨酸激酶结构域重复型**; 组织学起源在组织病理学分类中标明为少突胶质细胞瘤; 新版肿瘤分类中有些具有特定分子特征的新病种, 目前尚不

确定 CNS WHO 分级, 则在 CNS WHO 分级中标注未分级。

一、中枢神经系统肿瘤的整合诊断

第四版修订版的整合诊断基本遵循血液和淋巴瘤的方法, 将组织病理学和分子特征相结合, 组成“二格式”的诊断术语^[5]。诊断格式为, 组织病理学名称在前, 分子特征 (形容词形式) 随后, 二者之间以逗号相隔。新版肿瘤分类进一步推进分子诊断在中枢神经系统肿瘤分类中的作用, 但仍需在组织学诊断的框架内理解分子特征在疾病分类学和临床诊断与治疗中的意义。

1. 中枢神经系统肿瘤的命名 新版肿瘤分类的命名遵循尽可能简化的原则^[6]。组织学起源和组织学形态特征仍是中枢神经系统肿瘤分类和命名的根基。多数肿瘤命名可以直接反映出组织学起源, 如星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、神经节细胞瘤、室管膜瘤、神经鞘瘤、脑膜瘤、生殖细胞瘤、垂体腺瘤等。有些肿瘤命名除包括组织学起源外, 还包括特定的组织学形态特征, 但并不要求所有特征均体现在该类型肿瘤中^[4], 如黏液乳头状型室管膜瘤, 有些肿瘤可能黏液样改变不明显, 有些肿瘤可能乳头状结构不明显; 多形性黄色瘤型星形细胞瘤的黄色瘤改变也可能仅局限于少部分肿瘤细胞中。髓母细胞瘤仍作为肿瘤类型名称是出于历史沿袭, 虽然在发育研究中并未发现髓母细胞的存在, 但是由于髓母细胞瘤这一命名已根深蒂固, 贸然改变可能给依赖先前数据的临床和科研工作以及流行病学研究造成重大影响。新版肿瘤分类的有些肿瘤病名中还包含位置和年龄信息, 且具有重要临床价值。就肿瘤部位而言, 如由形态一致伴神经元分化的圆形细胞组成的神经细胞瘤, 发生于侧脑室室间孔区命名为中枢神经细胞瘤, 发生于脑实质内则为脑室外神经细胞瘤; 小脑发育不良性神经节细胞瘤 (Lhermitt-Duclos 病) 是 Cowden 综合征发生于小脑的典型伴发肿瘤; 婴儿型半球胶质瘤是仅发生于新生儿和婴儿的高级别胶质瘤, 具有独特的分子特征谱, 存在 *ALK*、*ROS1*、*NTRK1/2/3* 或 *MET* 融合^[7-8]。随着分子生物学标志物在整合诊断中的不断进展, 中枢神经系统肿瘤分类和命名面临新的挑战。新版肿瘤分类中诊断术语和整合诊断处于混合状态, 有些肿瘤按照特征性分子改变定义, 如少突胶质细胞瘤, 尽管组织学形态与星形细胞瘤类似, 但只要存在 IDH 突变和 1p/19q 共缺失, 即诊断为**少突胶质细**

瘤, IDH 突变和 1p/19q 共缺失型;有些肿瘤虽然参考分子指标以支持诊断,但并非必须,如 *BRAF* V600E 突变是多形性黄色瘤型星形细胞瘤的支持诊断而非基本分子诊断指标;有些肿瘤则很少或无需通过分子特征诊断。这种混合的肿瘤分类和命名方法为该领域的当前状态,仍处于向未来更精确分类的过渡阶段。随着对肿瘤基因组、转录组、甲基化组等认识的提高,组织学评估在肿瘤分类中的权重可能有所减少。新版肿瘤分类已出现诊断术语采用通用名附加分子特征的方法,如**弥漫性儿童型高级别胶质瘤, H3 野生和 IDH 野生型**和**弥漫性低级别胶质瘤, MAPK 通路变异型**。组织病理学分类是分层诊断的第二层,髓母细胞瘤的整合诊断自第四版修订版即开始尝试以矩阵列表方式,将组织学形态诊断(经典型、促纤维增生/结节型、广泛结节型、大细胞型/间变性髓母细胞瘤)及相关分子异常(WNT 活化型、SHH 活化和 *TP53* 野生型、SHH 活化和 *TP53* 突变型、非 WNT 非 SHH 活化型)分为两列,根据个案病例的具体情况分别选取组织病理学分类和分子信息,形成整合诊断。中枢神经系统肿瘤分类分子信息与分类实践联盟-非 WHO 官方组织(cIMPACT-NOW)更新 4^[9]在儿童型弥漫性低级别胶质瘤的诊断中也推荐类似方式,如**弥漫性低级别胶质瘤, MAPK 通路变异型**,组织学形态可以是星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤,常见 MAPK 通路变异型可以是 *FGFR1* 酪氨酸激酶结构域重复、*FGFR1* 突变、*FGFR1* 融合以及 *BRAF* V600E 突变、*BRAF* 融合、*BRAF* 插入突变。表 2 所示即为根据个案病例进行的亚型诊断。新版肿瘤分类“蓝皮书”中的诊断标准大多以表格形式列出“基本”标准和“期望”标准,目的是更易评估关键诊断标准是否存在及综合这些标准是否能够达成诊断。其中,“基本”诊断标准为必须具备特征,需不同标准组合,并不需要符合所有标准,此种情况下,诊断者须在“基本”诊断标准中密切注意“和”与“或”的不同;“期望”诊断标准为最好具备,即可明确支持诊断,但并非必要条件。

2. 整合诊断中 NOS 和 NEC 的应用 由于肿瘤的基因分型需通过分子遗传学检测方法方可获得,故不具备分子检测条件的病理学实验室无法为临床提供完整的整合诊断。因此,从第四版修订版开始允许在未行分子遗传学检测的情况下,采用 NOS 作为诊断后缀,说明诊断未经分子诊断证实,尚待进一步行分子遗传学检测以明确基因分型。严格

讲, NOS 仅适用于以下两种情况:(1)未行必要的诊断性分子遗传学检测。(2)必要的诊断性分子遗传学检测失败,未能获得可靠结果。如果行必要的分子遗传学检测并取得可靠结果,但其基因分型无法归入现有的肿瘤分类,则诊断为 NEC,表明该肿瘤不是标准的肿瘤类型,其组织学、免疫组化表型和分子特征与标准肿瘤类型不匹配^[10-11]。这种情况特别适用于具有少突胶质细胞或少突星形细胞组织学形态特征的肿瘤。仅 IDH 突变而无 1p/19q 共缺失时,诊断为**弥漫性胶质瘤, IDH 突变型, NEC**; IDH 野生型则诊断为**弥漫性胶质瘤, IDH 野生型, NEC**,以表示其组织学表型与基因分型不匹配。因此,临床实践中应严格区分 NOS 和 NEC 这两种诊断术语。

二、中枢神经系统肿瘤的 WHO 分级

1. 中枢神经系统肿瘤 WHO 分级的新变化 既往数十年中枢神经系统肿瘤的 WHO 分级一直不同于其他系统肿瘤^[12]。传统的中枢神经系统肿瘤分级方法已广泛应用于神经肿瘤学实践,新版肿瘤分类仍力图在保留中枢神经系统肿瘤分级关键要素的基础上,向非中枢神经系统肿瘤分级靠拢,其 WHO 分级改变主要包括两方面,即按照肿瘤类型(而非跨不同肿瘤类型)分级和采用阿拉伯数字(而非罗马数字)表示^[6]。非中枢神经系统肿瘤大多为肿瘤类型内分级,例如乳腺癌或者前列腺癌按照各自特定的分级系统进行 WHO 分级^[12]。第四版修订版即已尝试对孤立性纤维性肿瘤/血管外皮细胞瘤的 WHO 分级采用这种方式,同一病种内分为 WHO I ~ III 级。新版肿瘤分类全面采用肿瘤类型内分级方法,这种转变的原因为:(1)为肿瘤类型内分级提供更大的灵活性。(2)强调肿瘤类型内的生物学相似性而非相似的临床行为。(3)符合非中枢神经系统肿瘤的 WHO 分级方式。既往的中枢神经系统肿瘤 WHO 分级以罗马数字表示,新版肿瘤分类则采用阿拉伯数字,目的除了与非中枢神经系统肿瘤保持一致外,采用罗马数字表示 WHO 分级还具有隐患,“II 级”与“III 级”或“III 级”与“IV 级”可能相互误认,进而可能导致严重的临床后果。尽管如此,中枢神经系统肿瘤实体仍有其自身特异性,基于临床肿瘤分级方法仍有别于非中枢神经系统肿瘤。因此,新版肿瘤分类主张采用“CNS WHO 分级”这一术语^[4]。表 3 所示为部分肿瘤类型的 CNS WHO 分级,包括分级方法更新的实体、分级更新或级别已被确定新认识的肿瘤实体。

表3 部分肿瘤类型的 CNS WHO 分级

Table 3. CNS WHO grades of selected tumor types

英文名称	中文名称	CNS WHO 分级
Astrocytoma, IDH-mutant	星形细胞瘤, IDH 突变型	2~4 级
Oligodendroglioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted	少突胶质细胞瘤, IDH 突变型和 1p/19q 共缺失型	2~3 级
Glioblastoma, IDH-wildtype	胶质母细胞瘤, IDH 野生型	4 级
Diffuse astrocytoma, <i>MYB</i> - or <i>MYBL1</i> -altered	弥漫性星形细胞瘤, <i>MYB</i> 或 <i>MYBL1</i> 变异型	1 级
Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young	青年人多形性低级别神经上皮肿瘤	1 级
Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant	弥漫性半球胶质瘤, H3 G34 突变型	4 级
Pleomorphic xanthoastrocytoma	多形性黄色瘤型星形细胞瘤	2~3 级
Multinodular and vacuolating neuronal tumor	多结节和空泡状神经元肿瘤	1 级
Supratentorial ependymoma*	幕上室管膜瘤*	2~3 级
Posterior fossa ependymoma*	后颅窝室管膜瘤*	2~3 级
Myxopapillary ependymoma	黏液乳头状室管膜瘤	2 级
Meningioma	脑膜瘤	1~3 级
Solitary fibrous tumor	孤立性纤维性肿瘤	1~3 级

CNS WHO grade is based on natural history and for some tumor types, defining criteria and understanding of natural history are not yet known, CNS WHO 分级基于自然史, 对于某些肿瘤类型, 确切的分级标准和自然史尚不清楚。*for morphologically defining ependymomas, 根据组织学形态定义的室管膜瘤。CNS, central nervous system, 中枢神经系统; IDH, isocitrate dehydrogenase, 异柠檬酸脱氢酶

表4 脑胶质瘤 CNS WHO 组织学分级标准^[13]

Table 4. CNS WHO histological grade criteria for gliomas^[13]

CNS WHO 分级	组织学分级标准
1 级	胞核无异型性, 增生不活跃, 无核分裂象、血管内皮细胞增生和坏死; 肿瘤界限清晰, 易全切除; 单纯手术切除后有治愈可能, 预后良好
2 级	胞核异型性较明显, 增生较活跃, 偶见核分裂象, 无血管内皮细胞增生和坏死, Ki-67 抗原标记指数 < 5%; 肿瘤呈浸润性生长, 不易全切除; 术后易复发并有升级倾向, 预后介于 CNS WHO 1~3 级之间
3 级	肿瘤细胞密度增高, 胞核异型性明显, 增生活跃, 核分裂象易见, 无血管内皮细胞增生和坏死, Ki-67 抗原标记指数 5%~10%; 肿瘤侵袭性更强, 无法全切除; 术后复发间隔短于 CNS WHO 2 级, 复发后更易升级, 常死于肿瘤, 肿瘤为恶性
4 级	肿瘤细胞密度及胞核异型性显著增加, 增生极度活跃, 核分裂象和病理性核分裂象多见, 可见肾小球样血管内皮细胞增生和(或)假“栅栏”状小灶性坏死, Ki-67 抗原标记指数 > 10%; 肿瘤侵袭性极强, 无法全切除, 病程进展迅速, 术后复发间隔通常 ≤ 1 年, 均死于肿瘤, 肿瘤为高度恶性

CNS, central nervous system, 中枢神经系统

2. 中枢神经系统肿瘤的分子指标与分级 传统的脑胶质瘤组织学分级根据肿瘤细胞密度、细胞异型性和核分裂象、血管内皮细胞增生、肿瘤出血坏死程度等组织学形态特征而确定。免疫组化染色明确细胞增殖指数(Ki-67 抗原标记指数)对于组织学分级有一定的帮助。脑胶质瘤 CNS WHO 1~4 级组织学分级标准参见表 4^[13]。临床实践中, 有些弥漫性星形细胞瘤按组织学分级标准, 仅为 CNS WHO 2 级或 3 级, 但临床结局相当于胶质母细胞瘤。目前已发现某些分子诊断指标可以提供强有力的预后信息, 可以作为 WHO 分级的分子生物学标志物, 并用于进一步评估多种肿瘤类型的预后。新版肿瘤分类中, 成人型弥漫性胶质瘤之**星形细胞瘤, IDH 突变型**, 存在 *CDKN2A/B* 纯合性缺失, 无论

组织学是否具备 CNS WHO 4 级特征, 需诊断为**星形细胞瘤, IDH 突变型, CNS WHO 4 级**^[14]; IDH 野生型的星形细胞瘤, 符合 *TERT* 启动子突变、*EGFR* 扩增、第 7 号染色体获得/第 10 号染色体缺失中的任一标准或组合, 即使组织学分级较低, 也诊断为**胶质母细胞瘤, IDH 野生型, CNS WHO 4 级**^[15]。因此, 中枢神经系统肿瘤 WHO 分级的确定已不再局限于传统的组织学分级标准。

综上所述, 与单纯组织学诊断相比, 中枢神经系统肿瘤整合诊断模式在指导临床诊断与治疗以及判断预后等方面具有明显优势, 但也对神经病理及其他临床相关环节提出更高要求, 势必对未来的中枢神经系统肿瘤临床研究和临床试验产生重要影响。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, Aldape K, Brat D, Collins VP, Eberhart C, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giangaspero F, Giannini C, Hawkins C, Kleihues P, Korshunov A, Kros JM, Beatriz Lopes M, Ng HK, Ohgaki H, Paulus W, Pietsch T, Rosenblum M, Rushing E, Soylemezoglu F, Wiestler O, Wesseling P. International society of neuropathology: Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading [J]. *Brain Pathol*, 2014, 24:429-435.
- [2] Yang XJ, Jiang T. Interpretation of 《The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system》[J]. *Zhongguo Shen Jing Shen Ji Bing Za Zhi*, 2016, 42:321-329.[杨学军, 江涛. 解读《世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(2016年)》[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2016, 42:321-329.]
- [3] Liu X, Chen HY, Zou WJ, Li GL. Interpretation on the diagnostic molecular parameters in the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (fifth edition) [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2021, 21:751-763.[刘幸, 陈慧媛, 邹婉婧, 李桂林. 2021年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)分子诊断指标解读[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21:751-763.]
- [4] Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23:1231-1251.
- [5] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131:803-820.
- [6] Louis DN, Wesseling P, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Cree IA, Eberhart C, Figarella-Branger D, Fouladi M, Fuller GN, Giannini C, Haberler C, Hawkins C, Komori T, Kros JM, Ng HK, Orr BA, Park SH, Paulus W, Perry A, Pietsch T, Reifenberger G, Rosenblum M, Rous B, Sahm F, Sarkar C, Solomon DA, Tabori U, van den Bent MJ, von Deimling A, Weller M, White VA, Ellison DW. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading [J]. *Brain Pathol*, 2020, 30:844-856.
- [7] Clarke M, Mackay A, Ismer B, Pickles JC, Tatevossian RG, Newman S, Bale TA, Stoler I, Izquierdo E, Temelso S, Carvalho DM, Molinari V, Burford A, Howell L, Virasami A, Fairchild AR, Avery A, Chalker J, Kristiansen M, Hauptfear K, Dalton JD, Orisme W, Wen J, Hubank M, Kurian KM, Rowe C, Maybury M, Crosier S, Knipstein J, Schüller U, Kordes U, Kram DE, Snuderl M, Bridges L, Martin AJ, Doey LJ, Al-Sarraj S, Chandler C, Zebian B, Cairns C, Natrajan R, Boulton JKR, Robinson SP, Sill M, Dunkel IJ, Gilheeny SW, Rosenblum MK, Hughes D, Proszek PZ, Macdonald TJ, Preusser M, Haberler C, Slave I, Packer R, Ng HK, Caspi S, Popović M, Faganel Kotnik B, Wood MD, Baird L, Davare MA, Solomon DA, Olsen TK, Brandal P, Farrell M, Cryan JB, Capra M, Karremann M, Schittenhelm J, Schuhmann MU, Ebinger M, Dinjens WNM, Kerl K, Hettmer S, Pietsch T, Andreiulo F, Driever PH, Korshunov A, Hiddingh L, Worst BC, Sturm D, Zuckermann M, Witt O, Bloom T, Mitchell C, Miele E, Colafati GS, Diomedei-Camassei F, Bailey S, Moore AS, Hassall TEG, Lowis SP, Tsoli M, Cowley MJ, Ziegler DS, Karajannis MA, Aquilina K, Hargrave DR, Carceller F, Marshall LV, von Deimling A, Kramm CM, Pfister SM, Sahm F, Baker SJ, Mastronuzzi A, Carai A, Vinci M, Capper D, Popov S, Ellison DW, Jacques TS, Jones DTW, Jones C. Infant high-grade gliomas comprise multiple subgroups characterized by novel targetable gene fusions and favorable outcomes [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10: 942-963.
- [8] Guerreiro Stucklin AS, Ryall S, Fukuoka K, Zapotocky M, Lassaletta A, Li C, Bridge T, Kim B, Arnoldo A, Kowalski PE, Zhong Y, Johnson M, Li C, Ramani AK, Siddaway R, Nobre LF, de Antonellis P, Dunham C, Cheng S, Boué DR, Finlay JL, Coven SL, de Prada I, Perez-Somarrriba M, Faria CC, Grotzer MA, Rushing E, Sumerauer D, Zamecnik J, Krskova L, Garcia Ariza M, Cruz O, Morales La Madrid A, Solano P, Terashima K, Nakano Y, Ichimura K, Nagane M, Sakamoto H, Gil-da-Costa MJ, Silva R, Johnston DL, Michaud J, Wilson B, van Landeghem FKH, Oviedo A, McNeely PD, Crooks B, Fried I, Zhukova N, Hansford JR, Nageswararao A, Garzia L, Shago M, Brudno M, Irwin MS, Bartels U, Ramaswamy V, Bouffet E, Taylor MD, Tabori U, Hawkins C. Alterations in ALK/ROS1/NTRK/MET drive a group of infantile hemispheric gliomas [J]. *Nat Commun*, 2019, 10:4343.
- [9] Ellison DW, Hawkins C, Jones DTW, Onar-Thomas A, Pfister SM, Reifenberger G, Louis DN. cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or BRAF^{V600E} mutation [J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 137:683-687.
- [10] Louis DN, Wesseling P, Paulus W, Giannini C, Batchelor TT, Cairncross JG, Capper D, Figarella-Branger D, Lopes MB, Wick W, van den Bent M. cIMPACT-NOW update 1: not otherwise specified (NOS) and not elsewhere classified (NEC) [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135:481-484.
- [11] Louis DN, Ellison DW, Brat DJ, Aldape K, Capper D, Hawkins C, Paulus W, Perry A, Reifenberger G, Figarella-Branger D, von Deimling A, Wesseling P. cIMPACT-NOW: a practical summary of diagnostic points from Round 1 updates [J]. *Brain Pathol*, 2019, 29:469-472.
- [12] Louis DN, von Deimling A. Grading of diffuse astrocytic gliomas: Broders, Kernohan, Zülch, the WHO... and Shakespeare [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134:517-520.
- [13] Yang XJ, Ma WB. Clinical interpretation of the diagnosis and treatment standard of glioma [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2021.[杨学军, 马文斌. 脑胶质瘤诊疗规范临床解读 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.]
- [14] Brat DJ, Aldape K, Colman H, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giannini C, Holland EC, Jenkins RB, Kleinschmidt-DeMasters B, Komori T, Kros JM, Louis DN, McLean C, Perry A, Reifenberger G, Sarkar C, Stupp R, van den Bent MJ, von Deimling A, Weller M. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas [J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 139:603-608.
- [15] Brat DJ, Aldape K, Colman H, Holland EC, Louis DN, Jenkins RB, Kleinschmidt-DeMasters BK, Perry A, Reifenberger G, Stupp R, von Deimling A, Weller M. cIMPACTp-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV" [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136:805-810.

(收稿日期: 2021-08-31)

(本文编辑: 彭一帆)